



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2020

1,1,2,2-Tetrachlorethan. MAK-Begründung, Nachtrag

Hartwig, Andrea ; MAK Commission ; et al ; Arand, Michael

DOI: https://doi.org/10.34865/mb7934d5_2ad

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-201812>

Journal Article

Published Version



The following work is licensed under a Creative Commons: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) License.

Originally published at:

Hartwig, Andrea; MAK Commission; et al; Arand, Michael (2020). 1,1,2,2-Tetrachlorethan. MAK-Begründung, Nachtrag. The MAK Collection for Occupational Health and Safety, 5(2):Doc030.

DOI: https://doi.org/10.34865/mb7934d5_2ad

1,1,2,2-Tetrachlorethan

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}

MAK Commission^{2,*}

¹ Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe, Deutschland

² Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn, Deutschland

* E-Mail: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Keywords

1,1,2,2-Tetrachlorethan, Leber, maximale Arbeitsplatzkonzentration, MAK-Wert, Toxizität, Gefahrstoff, Kanzerogenität, Wirkungsmechanismus, Hautresorption

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated the maximum concentration at the workplace (MAK value) and the carcinogenicity classification of 1,1,2,2-tetrachloroethane [79-34-5]. Available publications and unpublished study reports are described in detail. The critical effect is liver toxicity in humans, rats and mice. Valid inhalation studies are not available. After oral application, 1,1,2,2-tetrachloroethane is a liver tumour promoter and induces neoplastic nodules and carcinomas in rats and mice. The NOAEL for carcinogenic effects in rats is 43 mg/kg body weight. 1,1,2,2-Tetrachloroethane is not genotoxic. The mechanism responsible for tumour development in the liver is most likely the formation of reactive metabolites, e.g. dichloroacetic acid and free radicals. As the primary mode of action is non-genotoxic, 1,1,2,2-tetrachloroethane is classified in Carcinogen Category 4. After 14-week oral application, the NOAELs for liver effects are 20 and 80 mg/kg body weight for rats and male mice, respectively. Based on the NOAEL of 20 mg/kg body weight, a MAK value of 2 ml/m³ is derived. Irritation is not expected to occur at this concentration because 10-minute exposure of volunteers to 13 ml/m³ did not induce local effects.

As the critical effect of 1,1,2,2-tetrachloroethane is systemic and its half-life is not known, the assignment to Peak Limitation Category II and the excursion factor of 2 are retained. 1,1,2,2-Tetrachloroethane remains classified in Pregnancy Risk Group D because sufficient data for developmental toxicity are not available. 1,1,2,2-Tetrachloroethane can be absorbed via the skin in toxicologically relevant amounts and remains designated with "H". A sensitizing potential is not expected from the data available.

Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission.
1,1,2,2-Tetrachlorethan.
MAK-Begründung, Nachtrag.
MAK Collect Occup Health
Saf. 2020 Jul;5(2):Doc030.
DOI: [10.34865/mb7934d5_2ad](https://doi.org/10.34865/mb7934d5_2ad)

Manuskript abgeschlossen:
29 Mrz 2019

Publikationsdatum:
31 Jul 2020

License: This article is distributed
under the terms of the Creative
Commons 4.0 International
License. See license information
at <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



MAK-Wert (2019)	2 ml/m³ (ppm) $\hat{=}$ 14 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2002)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption (1958)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (2019)	Kategorie 4
Fruchtschädigende Wirkung (1994)	Gruppe D
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Synonyma	Acetylentetrachlorid
Chemische Bezeichnung (IUPAC-Name)	1,1,2,2-Tetrachlorethan
CAS-Nr.	79-34-5
Formel	Cl ₂ HC–CHCl ₂ C ₂ H ₂ Cl ₄
Molmasse	167,85 g/mol
Schmelzpunkt	–43,8 °C (NLM 2019)
Siedepunkt bei 1013 hPa	146,5 °C (NLM 2019)
Dichte bei 20 °C	1,597 g/cm ³ (IFA 2019)
Dampfdruck bei 20 °C	6,4 hPa (IFA 2019)
log K _{OW}	2,39 (NLM 2019)
Löslichkeit bei 25 °C	2830 mg/l Wasser (NLM 2019)
1 ml/m³ (ppm) $\hat{=}$ 6,950 mg/m³	1 mg/m³ $\hat{=}$ 0,144 ml/m³ (ppm)

Seit der Begründung (Henschler 1973) und dem Nachtrag (Greim 2002) liegen neue Daten zur Toxizität beim Tier und beim Menschen vor, die eine Reevaluierung erfordern.

1,1,2,2-Tetrachlorethan wurde als Kältemittel, häufig als Lösungsmittel, zur Reinigung und Entfettung von Metallen, als Abbeizmittel, in Farben und Lacken, zur Extraktion von Ölen und Fetten und zur Produktion von Trichlorethen, Tetrachlorethen und 1,2-Dichlorethen verwendet. Inzwischen ist der Stoff nur noch ein Zwischenprodukt in geschlossenen Systemen (OECD 2002; US EPA 2010).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

1,1,2,2-Tetrachlorethan wird inhalativ zu 60 % und oral fast vollständig resorbiert und zum Großteil über Dichloressigsäure zu CO₂ metabolisiert. Der Stoff besitzt in hohen Konzentrationen eine narkotische und eine starke lebertoxische Wirkung beim Menschen, bei der Ratte und der Maus. Nach 14-wöchiger oraler Exposition treten ab 40 mg/kg KG bei Ratten erhöhtes Lebergewicht sowie eingeschränkte Spermienmotilität auf und mit ansteigender Dosis Leberhypertrophie und Lebernekrosen. Langzeitstudien nach inhalativer Exposition liegen nicht vor. Die Geruchsschwelle wird mit 3 ml/m³ angegeben. Nach Kurzzeiteexposition gegen 146 ml/m³ werden beim Menschen Schleimhautreizungen berichtet.

1,1,2,2-Tetrachlorethan erweist sich an der Leber von Ratten und Mäusen als kanzerogen. In-vivo-Daten weisen allenfalls auf eine geringe klastogene Wirkung hin.

Entwicklungstoxizitätsstudien mit Erfassung der Teratogenität liegen nicht vor.

Zur sensibilisierenden Wirkung gibt es keine Informationen.

2 Wirkungsmechanismus

Nach einmaliger intravenöser Gabe von radioaktiv markiertem 1,1,2,2-Tetrachlorethan an Wistar-Ratten und BALB/c-Mäusen wurde bei beiden Spezies nach 22 Stunden eine kovalente Bindung an DNA, RNA und Proteine in der Leber, den Nieren, der Lunge und dem Magen gemessen. 1,1,2,2-Tetrachlorethan wirkt tumorpromovierend in der Leber von Ratten. Aus In-vitro-Daten an Bakterien und Säugerzellen lässt sich kein ausgeprägtes mutagenes oder klastogenes Potential erkennen. In-vivo-Daten weisen auf eine gering ausgeprägte klastogene Wirkung von 1,1,2,2-Tetrachlorethan bei Mäusen hin. Für die toxische und kanzerogene Wirkung in der Leber ist wahrscheinlich die Bildung von kanzerogenen und reaktiven Metaboliten wie Dichloressigsäure und freien Radikalen, die bei der reduktiven Dechlorierung entstehen, verantwortlich. Allerdings zeigten Studien mit Rattenlebermikrosomen und -hepatozyten zur reduktiven Dechlorierung mit mehreren Chloralkanen, dass das Ausmaß der Dechlorierung und Radikalbildung nicht mit der kanzerogenen Potenz der Chloralkane in der Leber der Maus übereinstimmt (Nastainczyk et al. 1982; Salmon et al. 1981, 1985; Thompson et al. 1984; Tomasi et al. 1984). Daher ist der Beitrag der Radikalbildung zur kanzerogenen Wirkung in der Leber unklar.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

3.1.1 Aufnahme

Mensch: Ein männlicher Freiwilliger inhalierte einmalig 2,5 mg ³⁸Cl-1,1,2,2-Tetrachlorethan (in ca. 1,5 l Luft). Nach einer 20-sekündigen Phase des Luft-Anhaltens wurde die Radioaktivität der Ausatemluft in der folgenden Stunde bestimmt und daraus eine Resorption von 97 % berechnet (Morgan et al. 1970). Da bei dieser kurzzeitigen Exposition das Fließgleichgewicht im Körper nicht erreicht wird, kann aus dieser Studie keine inhalative Resorptionsquote berechnet werden.

In einer Studie von Yllner (1971) wird eine inhalative Resorption von 80 %, ohne weitere Informationen, angegeben.

Nach mehrmaliger jeweils 30-minütiger inhalativer Exposition gegen 0,02 bis 2,3 mg/l (20 bis 2300 mg/m³) wurde bei zwei Probanden eine inhalative Resorption von 49 bis 62 % bestimmt (Lehmann und Schmidt-Kehl 1936). Obwohl diese Studie nicht heutigen Anforderungen genügt, ist die angegebene Resorption plausibel, da für andere Stoffe mit einem Blut:Luft-Verteilungskoeffizienten wie der von 1,1,2,2-Tetrachlorethan (siehe Abschnitt 3.1.2) eine inhalative

Resorption von 60 % bestimmt wurde (Kumagai und Matsunaga 2000). Für den Menschen wird daher für 1,1,2,2-Tetrachlorethan eine inhalative Resorptionsquote von 60 % zu Grunde gelegt.

Tier: Nach sechsstündiger Exposition gegen 10 ml radioaktiv markiertes 1,1,2,2-Tetrachlorethan/m³ wurde eine Körperbelastung von 38,7 µmol Äquivalente/kg KG für männliche Osborne-Mendel-Ratten und 127 µmol Äquivalente/kg KG für B6C3F1-Mäuse gemessen. Mäuse nehmen damit auf das Körpergewicht bezogen mehr 1,1,2,2-Tetrachlorethan auf als Ratten (US EPA 2010).

Nach einer einmaligen oralen Gabe von 150 mg radioaktiv markiertem 1,1,2,2-Tetrachlorethan/kg KG in Maiskeimöl an männliche Osborne-Mendel-Ratten und B6C3F1-Mäuse wurden nach 72 Stunden nur 4 bis 6 % der Radioaktivität in den Faeces nachgewiesen. Über 90 % der Radioaktivität wurde bei beiden Spezies in Form von Metaboliten im Urin wiedergefunden (US EPA 2010). Damit beträgt die orale Resorption 94 bis 96 %, im Mittel also 95 %.

Die orale Aufnahme von 1,1,2,2-Tetrachlorethan erfolgt schnell. Nach einer einmaligen oralen Applikation von 143,5; 287; 574 oder 1148 mg/kg KG wurden bereits nach 60 Minuten erste Hinweise auf hepatotoxische Effekte in Form von erhöhten Aspartataminotransferase- und Alaninaminotransferase-Aktivitäten im Serum von Ratten gemessen (Cottalasso et al. 1998).

In einer Studie zur dermalen Aufnahme wurden Meerschweinchen 15 Minuten lang okklusiv auf dem Rücken gegen 1 ml unverdünntes 1,1,2,2-Tetrachlorethan (Hautfläche 3,1 cm²) exponiert. Die Konzentrationen des 1,1,2,2-Tetrachlorethan wurden zu verschiedenen Zeitpunkten nach Expositionsbeginn im arteriellen Blut gemessen, das über einen zuvor fixierten Katheter entnommen wurde. Dabei fanden die Autoren nach 30 Minuten eine 1,1,2,2-Tetrachlorethan-Konzentration von 1,1 µg/ml Blut und nach sechs Stunden 1,5 µg/ml. In einem Experiment mit zwei simultan applizierten Depots wurden nach 30 Minuten 3,3 µg/ml bzw. nach sechs Stunden 4,5 µg/ml bestimmt. Damit wurde gezeigt, dass 1,1,2,2-Tetrachlorethan auch dermal schnell resorbiert wird (Jakobson et al. 1982).

Bei Mäusen wurde eine dermale Aufnahme von 0,5 ml 1,1,2,2-Tetrachlorethan nach 15-minütiger okklusiver Applikation (Hautfläche 2,92 cm²) durch die Analyse der Gesamtmenge im Körper sowie der Stoffkonzentration in der Ausatemluft bestimmt. Die Resorptionsrate betrug umgerechnet 619 µg/cm² und Stunde (61,5 nmol/cm² und min) (Tsuruta 1975).

Aus den Ergebnissen von Tsuruta (1975) lässt sich für die Standardbedingungen in Bezug auf die mögliche dermale Exposition gegenüber unverdünntem 1,1,2,2-Tetrachlorethan am Arbeitsplatz (2000 cm² Hautoberfläche von Händen und Unterarmen, eine Stunde Exposition) eine Gesamtaufnahme von 1240 mg berechnen. Andere Berechnungen mit einer gesättigten wässrigen Lösung ergeben eine Stoffaufnahme von 58 mg mit dem Algorithmus des IH SkinPerm-Modells (Tibaldi et al. 2014) und 967 mg mit dem Modell von Fiserova-Bergerova et al. (1990).

3.1.2 Verteilung

Der Blut:Luft-Verteilungskoeffizient für 1,1,2,2-Tetrachlorethan liegt für den Menschen im Bereich von 72,6–116. Für die Ratte werden folgende Gewebe:Luft-Verteilungskoeffizienten angegeben: 142 für Blut, 3767 für Fett, 196 für Leber und 101 für Muskel (Gargas und Andersen 1989; Meulenberg und Vijverberg 2000; Morgan et al. 1970).

Weibliche C57B1-Mäuse erhielten einmalig radioaktiv markiertes 1,1,2,2-Tetrachlorethan (3 mg/kg KG, 9 µCi) i. v. appliziert. Nach einer Minute bis vier Stunden wurde in der olfaktorischen und tracheobronchialen Mukosa sowie in der Mukosa der Mundhöhle, der Zunge, des Nasenrachenraums, der Speiseröhre und des Vormagens Radioaktivität gemessen. Hohe Radioaktivität wurde ebenfalls in der Leber, der Gallenblase, der Nebennierenrinde sowie im Interstitium der Testes und im Urin (Metaboliten) gefunden (Eriksson und Brittebo 1991).

3.1.3 Ausscheidung

Nach inhalativer Exposition von Freiwilligen gegen radioaktiv markiertes 1,1,2,2-Tetrachlorethan wurden pro Minute 0,015 % der resorbierten Radioaktivität mit dem Urin ausgeschieden (Morgan et al. 1970).

Männliche Osborne-Mendel-Ratten und B6C3F1-Mäuse wurden gegen 10 ml radioaktiv markiertes 1,1,2,2-Tetrachlorethan/m³ sechs Stunden lang exponiert. Innerhalb von 72 Stunden wurden von beiden Spezies mehr als 90 % der aufgenommenen Dosis metabolisiert und ausgeschieden. Der Prozentsatz der wiedergefundenen Radioaktivität bei Ratten betrug 33 % in der Ausatemluft (25 % als CO₂ und 8 % als unveränderte Verbindung), 19 % im Urin und 5 % in den Faeces. Bei Mäusen betrug der prozentuale Anteil der Radioaktivität in der Ausatemluft 34 % (32 % als CO₂ und 2 % als unveränderte Verbindung), 26 % im Urin und 6 % in den Faeces (US EPA 2010).

Nach einer einmaligen oralen Gabe von 150 mg radioaktiv markiertem 1,1,2,2-Tetrachlorethan/kg KG in Maiskeimöl an männliche Osborne-Mendel-Ratten und B6C3F1-Mäuse wurden nach 72 Stunden nur 4 bis 6 % der Radioaktivität in den Faeces nachgewiesen. Über 90 % der Radioaktivität wurde bei beiden Spezies in Form von Metaboliten wiedergefunden. Von Ratten wurden 32 % als CO₂ und 9 % unverändert abgeatmet sowie 23 % mit dem Urin und 4 % mit den Faeces ausgeschieden. Von Mäusen wurden 50 % als CO₂ und 1 % unverändert abgeatmet sowie 22 % mit dem Urin und 6 % mit den Faeces ausgeschieden (US EPA 2010).

Männliche Osborne-Mendel-Ratten (100 mg/kg KG) und männliche B6C3F1-Mäuse (200 mg/kg KG) erhielten oral an fünf Tagen pro Woche, vier Wochen lang 1,1,2,2-Tetrachlorethan und anschließend radioaktiv markiertes 1,1,2,2-Tetrachlorethan. Zwischen 7 und 9 % wurden von beiden Spezies abgeatmet (Ratte 2 % als CO₂, Maus 10 % als CO₂), 31 % bis 46 % wurden mit Urin und Faeces ausgeschieden und 27 % bis 31 % verblieben im Tier. Die Wiederfindung betrug 77 bis 86 % (Mitoma et al. 1985).

3.2 Metabolismus

Die folgende Darstellung des Metabolismus von 1,1,2,2-Tetrachlorethan beruht im Wesentlichen auf den Ausführungen der US EPA (US EPA 2010).

Untersuchungen zum Metabolismus beim Menschen liegen nicht vor. Nach Exposition gegen 1,1,2,2-Tetrachlorethan weisen In-vitro- und In-vivo-Studien an Ratten und Mäusen auf verschiedene Metabolismuswege hin: hydrolytische Spaltung, oxidativer Abbau über Cytochrom-P450 (CYP)-Enzyme, nicht-enzymatische Dehydrochlorierung, Oxidation und reduktive Dechlorierung (siehe Abbildung 1).

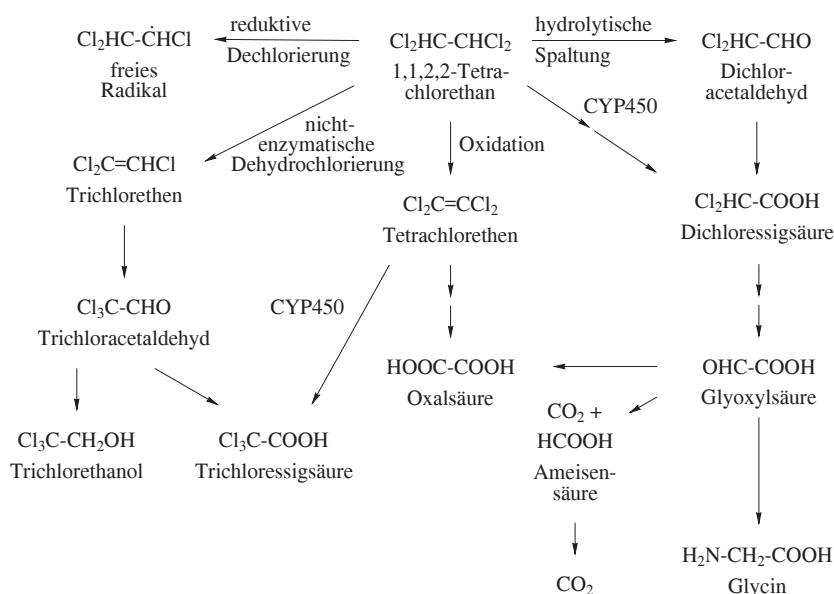


Abb. 1 Metabolismus von 1,1,2,2-Tetrachlorethan im Tier (nach US EPA 2010)

Hydrolytische Spaltung und oxidativer Abbau über CYP: 1,1,2,2-Tetrachlorethan wird hauptsächlich durch stufenweise hydrolytische Spaltung und Oxidation über Dichloracetaldehyd und Dichloressigsäure zu Glyoxylsäure und weiter zu Ameisensäure und CO₂ abgebaut. Aus Glyoxylsäure wäre auch die Bildung von Oxalsäure möglich. Von Ratten und Mäusen werden insgesamt zwischen 68 und 95 % der applizierten Dosis metabolisiert. Die Metabolisierung zur Dichloressigsäure über Dichloracetylchlorid kann auch über verschiedene CYP-Enzyme der Familien CYP2A, CYP2B, CYP2E und CYP3A erfolgen.

Nach intraperitonealer Applikation von 210–320 mg/kg KG wurde innerhalb von 24 Stunden bei der Maus Dichloressigsäure als Hauptmetabolit mit 27 % im Urin nachgewiesen, weiterhin Trichloressigsäure (4 %), Trichlorethanol (10 %), Oxalsäure (7 %), Glyoxylsäure (0,9 %), Glycin (20–23 %) und Harnstoff (2 %).

Mäuse haben für 1,1,2,2-Tetrachlorethan eine 1,1- bis 3,5-mal so hohe Metabolismus-Aktivität bezogen auf das Körpergewicht wie Ratten.

Phenobarbital-induzierte CYP-Isoenzyme werden durch 1,1,2,2-Tetrachlorethan inaktiviert. Nach einmaliger Gabe von 300 oder 600 mg 1,1,2,2-Tetrachlorethan/kg KG an Swiss-Albino-Mäuse war die CYP-Aktivität nach 24 Stunden bei den männlichen um 44 % bzw. 85 % und bei den weiblichen Tieren um 37 % bzw. 74 % reduziert. In der hohen Dosisgruppe war auch die Glutathion-S-Transferase (GST)-Aktivität bei beiden Geschlechtern vermindert (Paolini et al. 1992). Auch für Dichloressigsäure ist eine Hemmung der GST-zeta nachgewiesen, was zur Hemmung des Metabolismus von Dichloressigsäure und damit zu einer Anreicherung führt.

Nicht-enzymatische Dehydrochlorierung und Oxidation: Ein geringerer Anteil des 1,1,2,2-Tetrachlorethan wird durch nicht-enzymatische Abspaltung von Chlorwasserstoff zu Trichlorethen und weiter zu Trichloracetaldehyd, Trichlorethanol bzw. Trichloressigsäure verstoffwechselt. Ein weiterer möglicher Metabolismusweg wäre die Oxidation zu Tetrachlorethen, das wiederum durch CYP-Isoenzyme auch zu Trichloressigsäure und Oxalsäure weiter metabolisiert werden kann. Bei Ratten wurden nach achtstündiger inhalativer Exposition Trichlorethanol und Trichloressigsäure im Urin nachgewiesen, wobei viermal mehr Trichlorethanol als Trichloressigsäure gefunden wurde.

Reduktive Dechlorierung: Über Spin-trapping-Experimente wurden während der Metabolisierung von 1,1,2,2-Tetrachlorethan freie Radikale nachgewiesen, die wahrscheinlich durch reduktive Dechlorierung entstanden sind (ATSDR 2008; Tomasi et al. 1984).

1,1,2,2-Tetrachlorethan wurde von Homogenaten der olfaktorischen Mukosa von der Maus im Vergleich zu denen der Leber stärker metabolisiert (Eriksson und Brittebo 1991). Die Identität etwaiger Metaboliten und modifizierter Proteine und Phospholipide wurde nicht aufgeklärt. Bei der Radioaktivität in den Proteinen könnte es sich um eingebautes metabolisch gebildetes Glycin handeln (US EPA 2010).

4 Erfahrungen beim Menschen

4.1 Einmalige Exposition

Zwei Probanden atmeten 30 Minuten lang unterschiedliche Konzentrationen an 1,1,2,2-Tetrachlorethan ein. Als Ergebnis dieser Studie wurde die Geruchsschwelle mit 3 ml/m³ angegeben. Die zehnminütige Exposition gegen 13 ml/m³ wurde ohne Effekte toleriert, während 146 ml/m³ 30 Minuten lang oder 335 ml/m³ 10 Minuten lang zu Schleimhautreizung, Druckgefühl im Kopf, Schwindel und Müdigkeit führten (US EPA 2010).

4.2 Wiederholte Exposition

Beim Menschen wurden nach inhalativer Exposition am Arbeitsplatz Lebervergrößerung, nervöse oder gastrointestinale Beschwerden, Anämie, Kopfschmerzen, Schwindel und feinschlägiger Tremor beschrieben. Die Expositi-

onskonzentrationen lagen im Bereich von 9 bis 98 ml/m³. Eine Zuordnung der Effekte zu entsprechenden Expositionskonzentrationen war nicht möglich. Aufgrund der unzureichenden Dokumentation können diese Studien für die Bewertung der Toxizität beim Menschen nicht berücksichtigt werden (Henschler 1973).

In einer Penicillin produzierenden Fabrik wurde 1,1,2,2-Tetrachlorethan als Emulgator verwendet. Drei Jahre lang wurden 34 bis 75 Mitarbeiter, die im ersten Jahr gegen Konzentrationen von 2 bis 248 ml 1,1,2,2-Tetrachlorethan/m³, im zweiten Jahr gegen 1 bis 124 ml/m³ und im dritten Jahr gegen 1 bis 36 ml/m³ exponiert waren, untersucht. In Bereichen mit hohen Konzentrationen hielten sich die Beschäftigten nur sehr kurze Zeit auf (k. w. A.) und trugen Atemschutz. Alle zwei Monate wurden bei den Beschäftigten hämatologische Parameter und Bilirubinspiegel im Blut bestimmt und Leberfunktionstests durchgeführt. Alle sechs Monate wurde die Hippursäure-Ausscheidung im Urin bestimmt. Im ersten Jahr hatten 31 % der exponierten Beschäftigten gastrointestinale Beschwerden, davon klagten 66 % über ein Druckgefühl im Bereich der Leber. Von den Untersuchten hatten außerdem 38 % eine vergrößerte Leber, 50 % Urobilinogenurie und von denen mit Urobilinogenurie 31 % eine tastbare Leber. Der Anteil an Beschäftigten mit Lebervergrößerung nahm im zweiten Jahr auf 20,5 % und im dritten Jahr auf 5 % ab. Eine positive Korrelation zwischen der Dauer der Exposition und signifikant abweichenden positiven Befunden in Leberfunktionstests (Thymol- und Takata-Ucko-Leberfunktionstests) wurde beobachtet. Im dritten Jahr waren die Erythrozytenkonzentration, der Hämoglobingehalt und der Hippursäurespiegel ohne auffälligen Befund. Die Bilirubinspiegel im Serum (> 10 mg/l) waren bei 20 % der Beschäftigten im ersten Jahr, bei 18,7 % im zweiten und bei 7,6 % im dritten Jahr erhöht (US EPA 2010).

Im Jahr 2008 wurden 5 Männer und 13 Frauen, die in einem Betrieb, der Kunststoffprodukte herstellte, gegen 1,1,2,2-Tetrachlorethan exponiert waren, aufgrund von Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, geblähtem Bauch, anderer gastrointestinaler Beschwerden und Urinverfärbung in eine Klinik aufgenommen. Fünf Patienten hatten Fieber und drei Frauen Menstruationsstörungen. Die Patienten hatten in dem Betrieb bisher acht bis zwölf Stunden pro Tag und im Durchschnitt 33 Tage (13 bis 57 Tage) mit einem Kleber, der aus 99,76 % 1,1,2,2-Tetrachlorethan bestand, gearbeitet. In dem 60 m² großen Raum befand sich nur ein Deckenventilator, kein Belüftungssystem oder andere Detoxifizierungseinrichtungen. Es wurden an den Patienten Ultraschalluntersuchungen durchgeführt und im Blut Prothrombinzeit, Alaninaminotransferase-, Aspartataminotransferase-, Alkalische-Phosphatase- und γ -Glutamyltransferase-Aktivität sowie Gesamtbilirubin bestimmt und auf Hepatitis B und C getestet. An 16 Patienten wurde eine Leberbiopsie vorgenommen. Nach drei und sechs Monaten wurden an 17 Patienten nochmals Leberfunktionstests durchgeführt. Eine Patientin verstarb während dieser dreimonatigen Nachbeobachtungszeit an ihrer schweren Gelbsucht. Bei allen Patienten waren bei der stationären Aufnahme die Leberparameter deutlich erhöht im Vergleich zu den Werten nach drei- und sechsmonatiger Nachbeobachtungszeit. Bei 16 Patienten stiegen die eosinophilen Lymphozyten an und bei sechs Patienten war die Prothrombinzeit verlängert. Zwei Patienten wurden positiv auf Hepatitis B getestet. In den Leberbiopsien fanden sich im lobulären Bereich angeschwollene, fettige und degenerierte Hepatozyten. Lymphozyten und Neutrophile wurden in den hepatischen Sinusoiden, nekrotische Hepatozyten und mononukleäre Zellen in den Acinar-Zonen III und I mit Neutrophilen- und Lymphozyten-Infiltrationen beobachtet. Bei einem Patienten wurde eine Cholestase diagnostiziert, und der Portal-Bereich war mit entzündlichen Zellinfiltraten und Nekrosen ausgeweitet. Bei 12 Patienten wurden Kupferzellinfiltrate gefunden. Verstreute Nekrosen, mit z. T. geringer Entzündung, traten bei 14 Patienten auf. Bei allen Patienten wurden im Portalbereich kleine Bereiche an fibrotischem Gewebe gefunden. Bei allen 16 Patienten war eine „normale“ Leberfunktion nach drei- bis sechsmonatiger Nachbeobachtungszeit wiederhergestellt. Angaben zur Expositionshöhe wurden nicht gemacht (Zheng et al. 2012).

Beide Studien belegen die starke lebertoxische Wirkung von 1,1,2,2-Tetrachlorethan beim Menschen. Aufgrund einer fehlenden Kontrollgruppe, der unvollständigen Dokumentation (US EPA 2010) und der fehlenden Angabe der Expositionshöhe (Zheng et al. 2012) sind beide Studien für die Ableitung einer quantitativen Konzentrations-Wirkungs-Beziehung jedoch nicht geeignet.

4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Hierzu liegen keine Angaben vor.

4.4 Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine Angaben vor.

4.5 Reproduktionstoxizität

Hierzu liegen keine Angaben vor.

4.6 Genotoxizität

Hierzu liegen keine Angaben vor.

4.7 Kanzerogenität

In einer Kohorte von 3859 Armee-Mitarbeitern, die über ein Imprägniermittel gegen 1,1,2,2-Tetrachlorethan exponiert waren (k. w. A.), wurden wenig erhöhte Inzidenzen an Genital-Krebs, Leukämie und Lymphomen gefunden, die aufgrund von Confounding-Faktoren nicht sicher mit der Verwendung von 1,1,2,2-Tetrachlorethan in Verbindung gebracht werden konnten (ATSDR 2008; OECD 2002).

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

Die akute Toxizität von 1,1,2,2-Tetrachlorethan ist gering ausgeprägt. Die Hauptzielorgane sind das zentrale Nervensystem und die Leber. Nach vierstündiger inhalativer Exposition wird für die Ratte eine LC_{50} im Bereich von 640 bis 1200 ml 1,1,2,2-Tetrachlorethan/ m^3 und für Kaninchen 2800 ml 1,1,2,2-Tetrachlorethan/ m^3 angegeben. Nach Schlundsondenapplikation wird für die Ratte und die Maus eine LD_{50} im Bereich von 250 bis 800 mg 1,1,2,2-Tetrachlorethan/kg KG berichtet. Die dermale LD_{50} wird bei Kaninchen mit 6360 mg 1,1,2,2-Tetrachlorethan/kg KG angegeben (ATSDR 2008; OECD 2002).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Je sieben männliche Ratten (k. A. zum Stamm) wurden gegen 15 mg 1,1,2,2-Tetrachlorethan/ m^3 vier Stunden pro Tag 10 Tage lang exponiert. Zusätzlich erhielten Tiere am ersten, dritten und siebten Expositionstag, unmittelbar nach der inhalativen Exposition, Ethanol mit der Schlundsonde (4 g Ethanol/kg KG). Untersuchungen der Ratten erfolgten nach der zweiten, vierten und achten Exposition. Eine Erhöhung des Hodengewichts wurde nur in der Gruppe nach Gabe von Ethanol gemessen. Das Serum-Gesamteiweiß war bei allen exponierten Ratten erhöht, statistisch signifikant nach dem ersten Untersuchungszeitpunkt. Der Gesamtfettgehalt in der Leber war unbeeinflusst. Im Verlauf der Exposition nahmen geringe entzündliche Veränderungen, wie rundzellige Infiltrationen der Periportalfelder sowie Sternzellgranulome und auch Nekrosen in der Leber in allen Expositionsgruppen zu. Atrophie der Samenkanäle mit stark eingeschränkter bis fehlender Spermiogenese und verdickter Basalmembran wurde beobachtet. Der Fettgehalt in den Nieren nahm nur in den Gruppen mit Ethanolbehandlung ab. Entzündliche Reaktionen in der Schilddrüse

wurden nicht beobachtet (Gohlke und Schmidt 1972; Schmidt et al. 1972). Alle Ratten hatten eine unterschiedlich stark ausgeprägte interstitielle Pneumonie.

Weiterhin wurden je 147 Tiere pro Kontroll- und Expositionsgruppe 11 Monate lang gegen 15 mg 1,1,2,2-Tetrachlorethan/m³ vier Stunden pro Tag exponiert. Jeweils sieben Tiere wurden am 110., 265. und 325. Expositionstag untersucht. Die exponierten Ratten wiesen eine Verringerung des Körpergewichts auf, die vom 90. bis zum 170. Expositionstag statistisch signifikant war. Statistisch signifikant erhöht waren β 1-Globuline und die Zahl der Leukozyten am 110. Tag, γ -Globuline und die Neutrophilen am 265. Tag, sowie der Gesamtfettgehalt in der Leber. Statistisch signifikant erniedrigt waren die Zahl der Lymphozyten am 265. Tag sowie die adrenocorticotrope Aktivität der Hypophyse zu allen Untersuchungszeitpunkten. Die Autoren berichten, dass die meisten Veränderungen „instabil“, d. h. nur kurzfristig nachweisbar waren, mit Ausnahme des Fettgehaltes in der Leber, der über die gesamte Expositionsdauer zunahm. Morphologische Veränderungen und Funktionsstörungen der Leber korrelierten mit der Verfettung nicht. Weiterhin wurde angemerkt, dass „fast ausschließlich solche Parameter reagierten, die als unspezifisch für Intoxikationen mit chlorierten Ethanen anzusehen sind“ (Schmidt et al. 1972). In diesen Studien erfolgen keine Angaben zu Inzidenzen und zur Schwere der Befunde. Weiterhin ist die Bestimmung der Konzentration in der Luft unklar. Die gemessene Luftkonzentration von 15 mg/m³ würde einer Dosis von 1,7 mg/kg KG und Tag bei der Ratte entsprechen (Atemvolumen 0,8 l/min/kg KG, 60 % Resorption), die um den Faktor 11 niedriger ist als der NOAEL von 20 mg/kg KG und Tag nach oraler Exposition (Abschnitt 5.2.2). Warum in der subakuten Studie bei einer solch niedrigen Konzentration entzündliche Effekte in der Leber beschrieben werden, die in der chronischen Studie mit um den Faktor 11 höheren Dosierungen nicht auftreten, ist nicht plausibel. Deshalb werden diese beiden Studien zur MAK-Wert-Ableitung nicht herangezogen.

5.2.2 Orale Aufnahme

Je 50 männlichen und 50 weiblichen Osborne-Mendel-Ratten wurde fünf Tage pro Woche, 78 Wochen lang, 1,1,2,2-Tetrachlorethan (90 % Reinheit) mit der Schlundsonde appliziert. Die Kontrollgruppe bestand aus jeweils 20 Tieren pro Geschlecht. Die Dosierungen betrugen im Durchschnitt für die männlichen Tiere 0, 62 oder 108 mg/kg KG und Tag und für die weiblichen Tiere 0, 43 oder 76 mg/kg KG und Tag. Die Nachbeobachtungszeit betrug 32 Wochen. Reduzierte Körpergewichtsentwicklung trat sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Tieren in beiden Dosisgruppen auf. Innerhalb der ersten fünf Wochen starben in der höheren Expositionsgruppe 20 % der weiblichen Tiere, acht davon an Pneumonie, für zwei Tiere wurden keine Angaben gemacht. Ab der ersten Woche nahmen die Tiere gekrümmte Haltung ein, hatten gerötete, zum Teil verkrustete Augen, erschwerte, keuchende Atmung und Nasenfluss, sowie Urinflecken am Hinterleib. Weiterhin wurden je 50 männlichen und 50 weiblichen B6C3F1-Mäusen 78 Wochen lang 142 bzw. 284 mg 1,1,2,2-Tetrachlorethan/kg KG und Tag mit der Schlundsonde verabreicht. Bei den männlichen Mäusen wurde sowohl in der Kontrollgruppe als auch in den Expositionsgruppen ab der 40. Woche eine leichte Körpergewichtsverminderung beobachtet. Ab der 14. Woche traten vermehrt Alopezie (hauptsächlich bei den weiblichen Tieren), gekrümmte Haltung, Irritationen im Analbereich, struppiges und verfärbtes Fell, gerötete Augen und tastbare Knoten auf. Ab der 60. Woche hatten einige Tiere der hohen Dosisgruppe einen geblähten Bauch, ab der 78. Woche bis zum Ende der Studie 95 % der weiblichen Tiere. Bei den männlichen und weiblichen Tieren war die Mortalität dosisabhängig statistisch signifikant erhöht. In der 69. und 70. Woche starben in der hohen Dosisgruppe 33 männliche Tiere an akut toxischer tubulärer Nephrose. In allen Tieren wurden hepatozelluläre Karzinome gefunden (siehe Abschnitt 5.7.2) (NCI 1978).

Männliche und weibliche F344-Ratten und B6C3F1-Mäuse erhielten 15 Tage oder 14 Wochen lang 1,1,2,2-Tetrachlorethan/kg KG und Tag in Form von Mikrokapseln mit dem Futter (Dosisangabe siehe Tabelle 1). Die Reinheit der Substanz betrug 99 %. Alle Tiere überlebten die 14-wöchige Exposition. Der Futterverbrauch nahm mit zunehmender Dosis bei den männlichen Ratten von 16,6 g/Tier in der niedrigsten Dosis auf 8 g/Tier ab, bei den weiblichen Tieren von 10,1 g/Tier auf 5,8 g/Tier. Weder bei den Ratten noch bei den Mäusen trat Neurotoxizität in der Functional-Observation-Battery-Untersuchung auf. Sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Ratten wurde eine dosis- und zeitabhängige Steigerung der Aktivität der Alaninaminotransferase und der Sorbitdehydrogenase beobachtet, was auf eine Zellschädigung in der Leber hinweist. Für die Maus wird aufgrund

der toxischen Effekte in der Leber kein NOAEL angegeben. Bei der niedrigsten Dosis in Höhe von 20 mg/kg KG und Tag wurde nur bei der männlichen Ratte Vakuolisierung der Hepatozyten festgestellt, aber keine weiteren zytotoxischen Veränderungen in der Leber und auch keine erhöhten Leberenzymaktivitäten, so dass diese Dosis den NOAEL darstellt (NTP 2004).

Tab. 1 Effekte nach 15-tägiger und 14-wöchiger Exposition mit dem Futter (NTP 2004)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde [mg/kg KG und Tag]
Ratte, F344, 5 ♂ u. 5 ♀	15 Tage, 0, 300, 400, 500, 1000, 2000 mg/kg KG u. Tag, Futter	<p>ab 300: ♂ u. ♀: KG ↓, Futterverbrauch ↓, rel. ↑ u. abs. ↓ Nierengewicht,</p> <p>ab 400: ♂ u. ♀: rel. u. abs. Thymusgewicht ↓, ♀: abgemagert, hepatodiaphragmatische Knoten 1/5,</p> <p>ab 500: ♂ u. ♀: hepatodiaphragmatische Knoten 2/10, ♂: abgemagert, abs. Lebergewicht ↓, ♀: Alopezie 4/5, Korrelation mit Akanthose,</p> <p>ab 1000: alle getötet da moribund am Expositionstag 11, ♂ u. ♀: hepatodiaphragmatische Knoten 3/10,</p> <p>2000: ♂ u. ♀: Lethargie, Alopezie 7/10</p>
Ratte, F344, 10 ♂ u. 10 ♀	14 Wochen, 0, 20, 40, 80, 170, 320 mg/kg KG u. Tag, Futter	<p>ab 20: ♂ u. ♀: Futterverbrauch ↓, mager, ♂: Vakuolisierung der Hepatozyten,</p> <p>ab 40: ♂ u. ♀: rel. Lebergewicht ↑ (♂ > 20 %), ♂: Spermienmotilität ↓, Vakuolisierung der Hepatozyten, ♀: KG ↓ (nicht statistisch signifikant),</p> <p>ab 80: ♂ u. ♀: Pigmentierung der Milz, KG ↓, ♂: Aktivität von Alaninaminotransferase u. Sorbitdehydrogenase ↑, 5'-Nucleotidase ↑, abs. Nebenhodengewicht ↓, ♀: Cholesterin ↓, 5'-Nucleotidase ↑,</p> <p>ab 170: Leber: ♂ u. ♀: mager u. blass, gelb-braune Pigmentierung, Hypertrophie u. Nekrose, basophile od. eosinophile Foci, rel. Nierengewicht ↑, Leukozytenzahl ↓, Lymphozytenzahl ↓, Gallensäure ↑, alkalische Phosphatase ↑, Kreatinin ↓, Hämoglobin ↓, Hämatokrit ↓, Atrophie des Knochenmarks, ♂: Atrophie der Milz, ♀: Gallenganghyperplasie, Atrophie der Klitorisdrüse u. der Uteri, Aktivität von Alaninaminotransferase u. Sorbitdehydrogenase ↑, verkürzter Voröstrus, Östrus u. Nachöstrus,</p> <p>320: ♂ u. ♀: Atrophie der Milz, relative Organengewichte: Niere ↑, Herz ↑, Lunge ↑, Leber ↑, abs. Thymusgewicht ↓, ♂: verkleinerte Testes, Atrophie der Prostata, Präputialdrüse u. Samenblase, Gallenganghyperplasie, ♀: rel. Thymusgewicht ↓, Erythrozytose, zytoplasmatische Veränderungen der Interstitialzellen des Eierstocks</p>
Maus, B6C3F1, 5 ♂ u. 5 ♀	15 Tage, 0, 3325, 6650, 13 300, 26 600, 53 200 mg/kg Futter, ca. 0, 665, 1330, 2660, 5320, 10 640 mg/kg KG u. Tag ^{a)}	<p>ab ca. 665: ♂ u. ♀: KG ↓, Hyperaktivität, rel. u. abs. Thymusgewicht ↓, rel. Leberge- wicht ↑, blasse u. gefleckte Leber, hepatozelluläre Degeneration, Schwellung, Nekrose, mononukleäre Infiltrate,</p> <p>ca. 2660: ♂: Mortalität 2/5,</p> <p>ca. 5320: ♂: Mortalität 5/5,</p> <p>ca. 10 640: ♂ u. ♀: Mortalität 10/10</p>

Tab. 1 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde [mg/kg KG und Tag]
Maus, B6C3F1, 10 ♂ u. 10 ♀	14 Wochen, 0, 589, 1120, 2300, 4550, 9100 mg/kg Futter, ♂: 0, 100, 200, 370, 700, 1360 mg/kg KG u. Tag, ♀: 0, 80, 160, 300, 600, 1400 mg/kg KG u. Tag	ab 100/80: ♂: Atrophie Präputialdrüse 4/10, ♀: KG ↓, rel. Lebergewicht ↑, blasse Leber, 2/10 minimale bis leichte Hepatozytenhypertrophie, ab 200/160: ♂ u. ♀: minimale bis mäßige Hepatozytenhypertrophie, Cholesterin ↓, Gallensäuren ↑, ♂: Proteinkonzentration ↓, Aktivität der Sorbitdehydrogenase ↑, rel. Lebergewicht ↑, ♀: Aktivität Alaninaminotransferase, 5'-Nucleotidase u. Sorbitdehydrogenase ↑, ab 370/300: ♂ u. ♀: KG ↓, Proteinkonzentration ↓, Leber: Nekrose, Pigmentierung, Hyperplasie der Gallengänge, alkalische Phosphatase ↑, ♂: rel. Nierengewicht ↓, blasse Leber, Aktivität Alaninaminotransferase u. 5'-Nucleotidase ↑, Gallensäuren ↑, ab 700/600: ♂ u. ♀: Tiere abgemagert, ♂: reduzierter Futterverbrauch, blasse Niere, abs. Testesgewicht ↓, Nebenhodengewicht ↓, 1360/1400: ♂ u. ♀: abs. Thymusgewicht ↓, ♂: Atrophie Präputialdrüse, Spermienbeweglichkeit ↓, ♀: verlängerter Östruszyklus

^{a)} Futterverbrauch konnte nicht eindeutig bestimmt werden, Umrechnungsfaktor 0,2 (subakut) nach EFSA (2012)

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

Fünf Kaninchen wurde 0,01 ml unverdünntes 1,1,2,2-Tetrachlorethan auf die Haut gegeben. 1,1,2,2-Tetrachlorethan wurde als stark irritativ an der Haut eingestuft (Reizindex 6 von max. 8) (k. w. A.) (OECD 2002).

5.3.2 Auge

Sechs Kaninchen wurde 0,1 ml unverdünntes 1,1,2,2-Tetrachlorethan ins Auge appliziert. 1,1,2,2-Tetrachlorethan wurde als irritativ eingestuft (Reizindex 42,5 von max. 110) (k. w. A.) (OECD 2002).

5.4 Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Studien zur Untersuchung der Fertilität und Generationenstudien liegen nicht vor.

1,1,2,2-Tetrachlorethan wurde in einem Screening-Programm auf seine genotoxische und spermientoxische Wirkung getestet (Inveresk Research International Limited 1980). B6C3F1-Mäuse wurden an fünf aufeinanderfolgenden Tagen für jeweils sieben Stunden pro Tag gegen 0, 5 oder 50 ml 1,1,2,2-Tetrachlorethan/m³ exponiert. Die Mäuse und Ratten zeigten bei keiner der eingesetzten Konzentrationen Anzeichen von Toxizität. Nach Exposition gegen 50 ml 1,1,2,2-Tetrachlorethan/m³ nahm die Häufigkeit von morphologischen Veränderungen des Spermiumhakens (aufgerichtet oder verlängert) um den Faktor 2,4 geringfügig zu. Die Autoren bewerten dieses Ergebnis aufgrund der geringen Zunahme und der zweifelhaften biologischen Bedeutung als nicht advers (Inveresk Research International Limited 1980).

In der 14-wöchigen Studie mit Mikro kapseln im Futter an männlichen und weiblichen F344-Ratten trat bei den männlichen Tieren ab 40 mg/kg KG und Tag eine verminderte Beweglichkeit der Spermien im Nebenhoden im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Das absolute Gewicht der Nebenhoden war ab 80 mg/kg KG und Tag vermindert und das des linken Nebenhodenschwanzes bei gleichzeitig erniedrigtem Körpergewicht ab 170 mg/kg KG und Tag. Bei der höchsten Dosis von 320 mg/kg KG und Tag wurden minimale bis mäßige Atrophien der Präputialdrüse, der Prostata, der Samenblase und des Keimepithels beobachtet. Bei den weiblichen Tieren waren ab 170 mg/kg KG und Tag minimale bis leichte Atrophien des Uterus und der Klitorisdrüse und bei 320 mg/kg KG und Tag minimale bis leichte Atrophien sowie zytoplasmatische Veränderungen der Interstitialzellen des Eierstocks festzustellen. Zudem verbrachten weibliche Tiere bei 170 mg/kg KG und Tag mehr Zeit im Diöstrus und weniger Zeit im Proöstrus, Östrus und Metöstrus als Kontrolltiere (siehe Abschnitt 5.2.1; NTP 2004).

In der entsprechenden 14-Wochen-Studie an B6C3F1-Mäusen kam es im Vergleich zur Kontrolle ab 700 mg/kg KG und Tag zu erniedrigten absoluten Gewichten der linken Hoden und bei 1360 mg/kg KG und Tag zu erniedrigten absoluten Gewichten des linken Nebenhodens. Bei 1360 mg/kg KG und Tag war die Beweglichkeit der Spermien im Nebenhoden im Vergleich zu den Kontrollen erniedrigt. Der Östruszyklus war bei den weiblichen Tieren bei 1400 mg/kg KG und Tag im Vergleich zu den Kontrollen verlängert (siehe Abschnitt 5.2.1; NTP 2004).

Die Mängel einer zehntägigen Studie mit achttägiger Exposition, bei der eine Atrophie der Samenkanäle beobachtet wurde (Gohlke und Schmidt 1972; Schmidt et al. 1972), und einer elfmonatigen Studie an männlichen Ratten mit einer limitierten Untersuchung der Reproduktionstoxizität (Schmidt et al. 1972) sind bereits dargestellt worden (siehe Abschnitt 5.2.1).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Die Studien zur Entwicklungstoxizität mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan werden in Tabelle 2 aufgeführt.

Tab. 2 Entwicklungstoxizitätsstudien mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan

Spezies	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, je 8–9 ♀	GD 4–20, 0; 0,045; 0,135; 0,27; 0,405; 0,54 % in Mikrokapseln mit dem Futter; 0, 34, 98, 180, 278, 330 mg/kg KG u. Tag, Untersuchung GD 20	keine Untersuchung der Teratogenität; ab 34 mg/kg KG u. Tag: <u>Muttertiere:</u> Futteraufnahme ↓; bei 98 mg/kg KG u. Tag: <u>Muttertiere:</u> vollständige Resorption eines Wurfes (1/8 Tieren); ab 98 mg/kg KG u. Tag: <u>Muttertiere:</u> KG ↓ (98, 180, 278, 330 mg/kg KG: 9 %, 11 %, 14 %, 24 %); <u>Feten:</u> KG ↓ (98, 180, 278, 330 mg/kg KG: 3,9 %; 12,7 %, 10,5 %, 20,6 %); ab 278 mg/kg KG u. Tag: <u>Muttertiere:</u> gesträubtes Fell; bei 330 mg/kg KG u. Tag: <u>Muttertiere:</u> Gew. gravider Uterus ↓; vollständige Resorption eines Wurfes (4/9 Tieren); <u>Muttertiere:</u> keine Mortalität; ohne auffällige Veränderungen: Anzahl der lebenden u. toten Feten/Wurf, Anzahl der Resorptionen/Wurf, Anzahl der Implantationen/Wurf; Originalstudie nicht verfügbar; Aufklärung des Widerspruchs zwischen den vollständigen Resorptionen bei 330 mg/kg KG bei 4/9 Muttertieren u. der nicht statistisch signifikant veränderten Anzahl an Resorptionen/Wurf ist ohne die Originalstudie nicht möglich, laut OECD-Prüfrichtlinie 414: Angabe der Entwicklungsendpunk- te für alle Würfe mit Implantationen	US EPA 2010
Maus, CD-1, je 5–11 ♀	GD 4–17, 0; 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 3,0 % in Mikrokapseln mit dem Futter; 0, 987, 2120, 2216, 4575 mg/kg KG u. Tag, keine Berechnung für 3 % im Futter, da alle Tiere verendet; Untersuchung GD 17	keine Untersuchung der Teratogenität; ab 987 mg/kg KG u. Tag: <u>Muttertiere:</u> Futteraufnahme ↓; ab 2120 mg/kg KG u. Tag: <u>Muttertiere:</u> Mortalität ↑, KG ↓, Resorptionen von Würfen ↑; Originalstudie nicht verfügbar	US EPA 2010

In pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudien an Sprague-Dawley-Ratten und CD-1-Mäusen, die nicht im Original vorliegen, wurden keine Untersuchungen der Teratogenität durchgeführt. Laut dem Literaturverzeichnis des Berichts der US EPA handelt es sich um Dosisfindungsstudien (US EPA 2010). Die Studien reichen nicht aus, um die Entwicklungstoxizität umfassend zu bewerten.

Im Bericht des NTP wird noch eine Studie an Ratten erwähnt, bei der die Anzahl der Würfe oder der Nachkommen nach 325-tägiger inhalativer Exposition gegen 2 ml 1,1,2,2-Tetrachloroethan/m³ im Vergleich zu den Kontrollen nicht verändert war (k. w. A.; NTP 2004).

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Eine DNA-Bindung in Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems wurde mit Kalbsthymus-DNA nachgewiesen. Eine Hemmung konnte durch die Zugabe von SKF-525A erreicht werden, was auf die erforderliche metabolische Aktivierung hinweist. DNA-Addukte wurden jedoch nicht identifiziert (US EPA 2010).

Die In-vitro-Daten zur Genotoxizität sind in Tabelle 3 aufgeführt. 1,1,2,2-Tetrachlorethan führte in Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems zu DNA-Schäden in E. coli (DNA-Reparatur, Induktion des Prophagen λ). Die Ergebnisse der bakteriellen Mutagenitätstests mit verschiedenen Salmonella-typhimurium-Stämmen waren überwiegend negativ selbst bei toxischen Konzentrationen. Die Behandlung mit hohen Konzentrationen führte in Hefen (S. cerevisiae) zu einer Induktion von Genkonversion und mitotischen Rekombinationen; in Aspergillus nidulans wurden Chromosomenfehlverteilungen induziert. In Säugerzellen (L5178-Mauslymphomzellen) war bis

zu zytotoxisch wirkenden Konzentrationen keine mutagene Wirkung nachzuweisen. 1,1,2,2-Tetrachlorethan induzierte in primären Hepatozyten von Maus und Ratte keine DNA-Reparatur, und der UDS-Test mit menschlichen embryonalen, intestinalen Fibroblasten nach dreistündiger Behandlung mit Konzentrationen bis zu 15 869 µg/ml verlief ebenfalls negativ. In CHO- und BALB/c-3T3-Zellen wurde hingegen ein Anstieg an Schwesterchromatid-austauschen (SCE) in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems beobachtet. Die Konzentrationen, die zu einem positiven Ergebnis führten, betrugen bei den BALB/c-3T3-Zellen mehr als 500 µg/ml, bei den CHO-Zellen mehr als 55,8 µg/ml. Mit sehr viel höheren Konzentrationen bis zur zytotoxischen Konzentration von 653 µg/ml wurde in CHO-Zellen jedoch keine Induktion von Chromosomenaberrationen festgestellt.

Tab. 3 Genotoxizität von 1,1,2,2-Tetrachlorethan in vitro

Endpunkt	Testsystem	Konzentration	wirksame Konz.	Zytotox.	Ergebnis		Literatur
					-m. A.	+m. A.	
DNA-Schädigung	E. coli pol A ⁺ /pol A ₁ ⁻	10 µl/Platte (16 mg/Platte)	10 µl/Platte (16 mg/Platte)	-	+	n. d.	Brem et al. 1974; Rosenkranz 1977; US EPA 2010
DNA-Schädigung, DNA-Reparatur	E. coli WP2s(λ)	-m. A.: 7,4–236,3 mM (1242–39 663 µg/ml) +m. A.: 14,8–473 mM (2484–79 393 µg/ml)	≥ 4952 µg/ml	-m. A.: 39 663 µg/ml +m. A.: 79 393 µg/ml	-	+	DeMarini und Brooks 1992
Genmutation	S. typhimurium TA97, TA98, TA100, TA1535, TA1537	(1) 10–1000 µg/Platte (2) 33–3333 µg/Platte	-	≥ 1000 µg/ Platte	-	-	Haworth et al. 1983; NTP 2004
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	n. a.	-	4000 µg/ Platte	-	-	Nestmann et al. 1980
(Filterplättchen)	S. typhimurium TA1535, TA1538	10 µmol/Platte (1679 µg/Platte)		n. a.	-	n. d.	Brem et al. 1974; Rosenkranz 1977; US EPA 2010
	S. typhimurium TA1530	5–24 µmol/Platte (839–4028 µg/Platte)	1679 µg/Platte		+	n. d.	
(Platte im Exsikkator)	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537	n. a.	-	n. a.	-	-	Milman et al. 1988; SRI International 1984
Vorwärtsmutation	S. typhimurium BA13	0,060– 2979 nmol/Platte (0,01–500 µg/Platte)	-	300 µg/Platte	-	-	Roldán-Arjona et al. 1991
Genkonversion	Saccharomyces cerevisiae D7, Expositionsdauer: 1 h	3,1–7,3 mM (520–1225 µg/ml)	870 µg/ml	≥ 870 µg/ml	+	n. d.	Callen et al. 1980
	Saccharomyces cerevisiae D7, Expositionsdauer: 24 h	n. a.	-	n. a.	-	n. d.	Nestmann und Lee 1983
Genreversion	Saccharomyces cerevisiae D7	3,1–7,3 mM (520–1225 µg/ml)	870 µg/ml	≥ 870 µg/ml	+	n. d.	Callen et al. 1980
	Saccharomyces cerevisiae D7, Expositionsdauer: 24 h	n. a.	-	n. a.	-	n. d.	Nestmann und Lee 1983
Genrekombination	Saccharomyces cerevisiae D7	3,1–7,3 mM (520–1225 µg/ml)	870 µg/ml	≥ 870 µg/ml	+	n. d.	Callen et al. 1980
mitotisches Crossing-over	Aspergillus nidulans P1	0,01–0,04 % (160–639 µg/ml)	≥ 320 µg/ml	639 µg/ml	+	n. d.	Crebelli et al. 1988

Tab. 3 (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Konzentration	wirksame Konz.	Zytotox.	Ergebnis		Literatur
					–m. A.	+m. A.	
SCE	CHO-Zellen	–m. A.: 16,8–168 µg/ml +m. A.: 451–588 µg/ml	–m. A.: 55,8 µg/ml +m. A.: ≥ 451 µg/ml	–	+	+	Galloway et al. 1987; NTP 2004
	BALB/c 3T3-Zellen	–m. A.: 1000 µg/ml +m. A.: 500 µg/ml	–m. A.: 1000 µg/ml +m. A.: 500 µg/ml	–	+	+	Colacci et al. 1992
DNA-Reparatur-Synthese (UDS)	Rattenhepatozyten	95 µM (15,9 µg/ml)	–	–	–	n. d.	Milman et al. 1988; Williams et al. 1989
	menschliche embryonale intestinale Fibroblasten	–m. A.: 124–15 869 µg/ml +m. A.: (1) 8–250 µg/ml (2) 1,3–10 µg/ml	–	–m. A.: ≥ 7935 µg/ml +m. A.: > 250 µg/ml	–	–	Inveresk Research International Limited 1980
CA	CHO-Zellen	–m. A.: 453–653 µg/ml +m. A.: 503–653 µg/ml	–	–/+m. A.: 653 µg/ml	–	–	Galloway et al. 1987; NTP 2004
Genmutation TK ^{+/-}	L5178Y-Mauslymphomzellen	–m. A.: 60–300 nl/ml (96–480 µg/ml) +m. A.: 50–500 nl/ml (80–800 µg/ml)	–	480 µg/ml	–	–	NTP 2004

CA: Test auf strukturelle Chromosomenaberrationen; m. A.: metabolische Aktivierung; n. a.: nicht angegeben; n. d.: nicht durchgeführt; SCE: Test auf Schwesterchromatidaustausch; UDS: Test auf DNA-Reparatursynthese

Fazit: Die Studien zur Mutagenität von 1,1,2,2-Tetrachlorethan in Bakterien verliefen überwiegend negativ. In Hefen wurden in hohen Konzentrationen Genkonversionen und mitotische Rekombinationen beobachtet. 1,1,2,2-Tetrachlorethan induzierte in Säugerzellen keine Mutagenität. Tests auf DNA-Reparatur mit primären Hepatozyten von Maus und Ratte und mit embryonalen, intestinalen Fibroblasten verliefen negativ. In CHO-Zellen wurden SCE induziert, ein Chromosomenaberrationstest mit höheren Konzentrationen verlief negativ. Insgesamt lässt sich aus den In-vitro-Daten kein mutagenes oder klastogenes Potential von 1,1,2,2-Tetrachlorethan erkennen.

5.6.2 In vivo

Die Daten zur Genotoxizität in vivo sind in Tabelle 4 aufgeführt.

1,1,2,2-Tetrachlorethan induzierte weder nach Inhalation noch nach Injektion oder Fütterung mitotische Rekombinationen (SMART) oder geschlechtsgebundene rezessive Letalmutationen (SLRL) bei *Drosophila melanogaster* (Inveresk Research International Limited 1980; NTP 2004; Vogel und Nivard 1993; Woodruff et al. 1985).

1,1,2,2-Tetrachlorethan führte in der Leber, den Nieren, der Lunge und dem Magen von einmalig intravenös behandelten Ratten und Mäusen zu einer DNA-, RNA- und Proteinbindung, wobei jedoch keine Addukte identifiziert und ein möglicher metabolischer Einbau von radioaktivem Kohlenstoff nicht berücksichtigt wurden (Colacci et al. 1987).

Nach einmaliger oraler Gabe von 150 mg radioaktiv markiertem 1,1,2,2-Tetrachlorethan/kg KG kam es in den Hepatozyten der behandelten B6C3F1-Mäuse zu einer irreversiblen Bindung von ¹⁴C an die DNA. Die HPLC-Analyse und der Vergleich mit Chromatogrammen von Mäusen, die mit „¹⁴C-Formiat“ behandelt worden waren, zeigte die Assoziation von Radioaktivität mit den DNA-Purinbasen. Dies spricht für den metabolischen Einbau von radioaktivem Kohlenstoff und weniger für die Bildung von DNA-Addukten (HCN 2006; US EPA 2010).

Ein UDS-Test mit B6C3F1-Mäusen verlief negativ. Die Behandlung erfolgte einmalig mit der Schlundsonde; die männlichen Tiere wurden mit Dosierungen von 50–1000 mg/kg KG, die weiblichen Tiere mit 50 und 200 mg/kg KG behandelt; untersucht wurden die Hepatozyten (Mirsalis et al. 1989).

Im Rahmen der oralen 14-Wochen-Studie mit männlichen und weiblichen B6C3F1-Mäusen (siehe Abschnitt 5.2.2) wurde am Ende der Studie ein Mikronukleus-Test mit peripheren Erythrozyten von je fünf Tieren pro Geschlecht und Gruppe durchgeführt. Es wurde ein dosisabhängiger Anstieg an Mikronuklei-haltigen Erythrozyten beobachtet, der bei den männlichen Tieren der beiden hohen Behandlungsgruppen (700 und 1360 mg/kg KG und Tag) im Vergleich zu den Kontrolltieren statistische Signifikanz erreichte. Die Trendanalyse war für beide Geschlechter positiv. Systemische Toxizität in Form von reduzierter Körpergewichtsentwicklung wurde bei den weiblichen Tieren ab 300 mg/kg KG und Tag bzw. von reduziertem Körpergewicht am Studienende sowie verzögerter Körpergewichtsentwicklung bei den männlichen Tieren ab 370 mg/kg KG und Tag beobachtet. Effekte auf die Leber (Hypertrophie der Hepatozyten) traten bereits in der niedrigsten Dosisgruppe bei 2 von 10 weiblichen Tieren auf (siehe auch Tabelle 1; NTP 2004). Eine Überprüfung der zytotoxischen Wirkung auf die peripheren Erythrozyten erfolgte nicht.

1,1,2,2-Tetrachlorethan wurde in einem Screening-Programm auf seine genotoxische Wirkung getestet (Inveresk Research International Limited 1980). Bestandteil dieser Testbatterie in vivo waren ein Chromosomenaberrationstest an männlichen und weiblichen CD-Ratten, ein Dominant-Letal-Test an männlichen CD-Ratten und ein Spermienanomalie-Test an B6C3F1-Mäusen. Bei den Tests an Säugetieren erfolgte die Exposition inhalativ einmalig (Chromosomenaberrationen) oder an fünf aufeinanderfolgenden Tagen für jeweils sieben Stunden pro Tag (Chromosomenaberrationen, Dominant-Letal-Test, Spermienanomalien). Die eingesetzten Konzentrationen betrugen 0, 5 oder 50 ml/m³. Die Mäuse und Ratten zeigten keine Anzeichen von Toxizität. Bei den weiblichen Ratten, die sieben Stunden gegen 50 ml/m³ exponiert worden waren, wurde sechs Stunden nach Behandlungsende ein statistisch signifikanter Anstieg an Chromosomenaberrationen (ohne Gaps) im Knochenmark festgestellt. Die Analyse erfolgte 6, 24 oder 48 Stunden nach Ende der Behandlung. Die männlichen Tiere sowie die weiblichen Tiere der niedrigen Behandlungsgruppe zeigten hingegen keine Reaktion. Nach fünftägiger wiederholter Exposition wurde keine Induktion von Chromosomenaberrationen beobachtet. Die Gruppengröße bestand bei der einmaligen Behandlung aus jeweils 30 Tieren pro Geschlecht, bei der wiederholten Exposition aus 10 Tieren pro Geschlecht (Inveresk Research International Limited 1980). Da nur maximal 50 Zellen pro Tier analysiert worden sind, der Mitoseindex nicht bestimmt worden ist und die Positivkontrolle (EMS), mit Ausnahme sechs Stunden nach Behandlungsende keine positiven Ergebnisse gezeigt hat, genügt der Chromosomenaberrationstest damit nicht den heutigen Anforderungen der OECD-Prüfrichtlinie. Aus den vorgenannten Gründen wird das Ergebnis des Chromosomenaberrationstests nicht zur Bewertung herangezogen.

Der Dominant-Letal-Test ergab ein negatives Ergebnis. Nach fünftägiger Exposition der männlichen Ratten gegen 0, 5 oder 50 ml/m³ erfolgten wöchentlich wechselnde Verpaarungen mit jeweils zwei unbehandelten weiblichen Tieren, insgesamt neun Wochen lang. Die Autoren weisen darauf hin, dass die gestiegene Anzahl an „early deaths“ in allen Gruppen (auch Kontrollgruppe) durch eine virale Infektion der Tiere hervorgerufen worden sein könnte (Inveresk Research International Limited 1980).

Tab. 4 Genotoxizität von 1,1,2,2-Tetrachlorethan in vivo

Testsystem		Dosis	Resultat	Literatur
SLRL	Drosophila, ♂	(1) 7 h, 0, 5 ml/m ³ (2) 40 min, 0, 50 ml/m ³	(1), (2): –, (2) alle Tiere nach 1 h sedierte	Inveresk Research International Limited 1980
SLRL	Drosophila, adulte ♂	1500 mg/l, Futter 800 mg/l, Injektion	–	NTP 2004; Woodruff et al. 1985
SMART (Augenmosaik- Test)	Drosophila, Larve	0, 500, 1000 ml/m ³ , Inhalation, 17 h	–	Vogel und Nivard 1993
DNA-Bindung, Leber (ge- bundene Radioaktivität)	Maus, B6C3F1, n. a.	einmalig, 150 mg/kg KG, Schlundsonde	+	HCN 2006; US EPA 2010
DNA-Bindung, Leber, Nie- re, Lunge, Magen (gebun- dene Radioaktivität)	Ratte, Wistar, 6 ♂	einmalig, 8,7 µmol/kg KG (1,46 mg/kg KG), i.p.	+, RNA- und Proteinbindung: +, Addukte nicht identifiziert	Colacci et al. 1987
DNA-Bindung, Leber, Nie- re, Lunge, Magen (gebun- dene Radioaktivität)	Maus, BALB/c, 12 ♂	einmalig, 8,7 µmol/kg KG (1,46 mg/kg KG), i.p.	+, RNA- und Proteinbindung: +, Addukte nicht identifiziert	Colacci et al. 1987
UDS, Leber	Maus, B6C3F1, je 3 ♂, je 3 ♀	einmalig, 0, 50, 200, 600, 1000 mg/kg KG u. Tag in Maiskeimöl, Schlundsonde	–	Mirsalis et al. 1989
CA, Knochenmark	Ratte, CD, je 30 ♂, je 30 ♀ Ana- lyse 6, 24, 48 h nach Expositionsende	1 × 7 h, 0, 5, 50 ml/m ³	♂: – ♀: – bei 5 ml/m ³ + bei 50 ml/m ³ (ohne Gaps), invalide (siehe Text)	Inveresk Research International Limited 1980
CA, Knochenmark	Ratte, CD, je 10 ♂, je 10 ♀	7 h/Tag, 5 Tage, 0, 5, 50 ml/m ³	–	Inveresk Research International Limited 1980
MN, periphere Erythrozy- ten	Maus, B6C3F1, je 5 ♂, je 5 ♀	14 Wochen, ♂: 0, 100, 200, 370, 700, 1360 mg/kg KG u. Tag, ♀: 0, 80, 160, 300, 600, 1400 mg/kg KG u. Tag, Futter	♂: + bei 700, 1360 mg/kg KG u. Tag, ♀: –, Trend + bei ♂ u. ♀, keine Bestimmung von PCE/NCE	NTP 2004
DLT	Ratte, CD, je 10 ♂	7 h/Tag, 5 Tage, 0, 5, 50 ml/m ³	–	Inveresk Research International Limited 1980

CA: Test auf strukturelle Chromosomenaberrationen; DLT: Dominant-Letal-Test; MN: Mikronukleustest; n. a.: nicht angegeben; SCE: Test auf Schwesterchromatidaustausch; SLRL: Test auf X-chromosomale rezessive Letalmutationen; SMART: Test auf somatische Mutationen und Rekombinationen; UDS: Test auf DNA-Reparatursynthese

Fazit: In *Drosophila melanogaster* wurden keine mitotischen Rekombinationen beobachtet. Auch der SLRL-Test verlief negativ. In vivo führt 1,1,2,2-Tetrachlorethan nicht zu einem Anstieg von UDS in der Leber von Mäusen. Hohe, toxisch wirkende Dosen induzieren nach 14-wöchiger oraler Behandlung bei männlichen Mäusen statistisch signifikant Mikronuklei in den peripheren Erythrozyten, bei weiblichen Mäusen ebenfalls, jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen. Ein Dominant-Letal-Test mit männlichen Ratten nach inhalativer fünftägiger Exposition

zeigte keine klastogene Wirkung von 1,1,2,2-Tetrachlorethan in den Keimzellen. Insgesamt ist von einer gering ausgeprägten klastogenen Wirkung von 1,1,2,2-Tetrachlorethan auszugehen.

5.7 Kanzerogenität

5.7.1 Kurzzeitstudien

In einem Zelltransformationstest mit BALB/c-T3-Zellen war 1,1,2,2-Tetrachlorethan negativ (Milman et al. 1988).

In einem Initiationsversuch wurden je zehn männlichen Osborne-Mendel-Ratten 24 Stunden nach partieller Hepatektomie 100 mg 1,1,2,2-Tetrachlorethan/kg KG einmalig über die Schlundsonde appliziert. Beginnend sechs Tage nach der partiellen Hepatektomie erhielten die Tiere sieben Wochen lang Phenobarbital mit dem Futter. Kontrolltiere erhielten die gleiche Dosis Maiskeimöl oder Diethylnitrosamin (DEN) (30 mg/kg KG) und anschließend Kontrollfutter oder Futter mit Phenobarbital. 1,1,2,2-Tetrachlorethan zeigte keine initiiierende Wirkung (Milman et al. 1988).

Im Promotionsversuch wurde jeweils zehn männlichen Osborne-Mendel-Ratten 24 Stunden nach partieller Hepatektomie DEN i.p. appliziert. Nach sechs Tagen erhielten die Tiere sieben Wochen lang, fünf Tage pro Woche mit der Schlundsonde 100 mg 1,1,2,2-Tetrachlorethan/kg KG. Sowohl mit als auch ohne Initiator war die Anzahl an GGT-positiven Foci in der Leber statistisch signifikant erhöht. Damit erwies sich 1,1,2,2-Tetrachlorethan als Tumorpromotor in der Leber, auch ohne vorherige Initiation (Milman et al. 1988; Story et al. 1986).

Je 20 männliche Strain A-Mäuse erhielten intraperitoneal drei bis neun Wochen lang, zweimal pro Woche, 80 (5 Injektionen), 200 (18 Injektionen) oder 400 (16 Injektionen) mg 1,1,2,2-Tetrachlorethan/kg KG in Tricaprylin. In der hoch exponierten Gruppe überlebten nur fünf von 20 Tieren im Vergleich zu 15 von 20 Tieren der Kontrollgruppe. Die Lungentumorrate war nicht statistisch signifikant erhöht (Theiss et al. 1977).

5.7.2 Langzeitstudien

Je 50 männliche und weibliche Osborne-Mendel-Ratten erhielten mit der Schlundsonde 78 Wochen lang 0, 62 oder 108 mg 1,1,2,2-Tetrachlorethan/kg KG und Tag (männliche) bzw. 0, 43 oder 76 mg 1,1,2,2-Tetrachlorethan/kg KG und Tag (weibliche) verabreicht. Eine statistisch signifikante Erhöhung der Tumorzinidenzen wurde nicht beobachtet, wobei unter 49 exponierten männlichen Ratten zwei hepatozelluläre Karzinome und ein neoplastischer Nodus im Vergleich zu keinem Tumor bei 20 Kontrolltieren auftraten. Weiterhin wurde je 50 männlichen und je 50 weiblichen B6C3F1-Mäusen 78 Wochen lang 142 bzw. 284 mg 1,1,2,2-Tetrachlorethan/kg KG und Tag mit der Schlundsonde verabreicht. Es traten sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Tieren eine dosisabhängige statistisch signifikante Zunahme an hepatozellulären Karzinomen auf, die deutlich über der historischen Kontrollinzidenz lag und somit von den Autoren als eindeutig substanzbedingt angesehen wird (NCI 1978; siehe Tabelle 5).

Tab. 5 Studien zur Kanzerogenität von 1,1,2,2-Tetrachlorethan

Autor:	NCI 1978		
Stoff:	1,1,2,2-Tetrachlorethan (90 % Reinheit)		
Spezies:	Ratte , Osborne-Mendel, je 50 ♂, ♀ exponierte Tiere, je 20 Kontrolltiere		
Applikation:	Schlundsonde		
Dosis:	♂: 0, 62, 108 mg/kg KG und Tag; ♀: 0, 43, 76 mg/kg KG und Tag		
Dauer:	78 Wochen exponiert, 5 Tage/Woche, 32 Wochen nachbeobachtet		
Toxizität:	Reduzierte Körpergewichtsentwicklung in beiden Dosisgruppen, Mortalität bei 20 % der weiblichen Tiere (höchste Dosis: 10 in den ersten 5 Wochen (8 davon mit Pneumonie, 2 nicht dokumentiert), gekrümmte Haltung, gerötete Augen, Urinflecken) (siehe Abschnitt 5.2.2)		
		Dosis [mg/kg KG] ♂/♀	
		0 (Maiskeimöl)	62/43 108/76
Überlebende	♂	50 %	50 % 50 %
	♀	70 %	58 % 40 %
Tumoren und Präneoplasien			
Neoplastische Leberknoten, Hepatozelluläre Karzinome	♂	0/20	0/50 3/49 (6 %)
Hypophyse (Adenome)	♂	5/14 (36 %)	5/48 (10 %) 5/48 (10 %)
	♀	3/20 (15 %)	11/49 (22 %) 6/48 (13 %)
Brustdrüse (Fibroadenome)	♀	9/20 (45 %)	13/50 (26 %) 11/50 (22 %)
Uterus (Endometriumpolyp ausgehend vom interstitiellen Bindegewebe)	♀	0/20	8/50 (16 %) 4/48 (8 %)
Autor:	NCI 1978		
Stoff:	1,1,2,2-Tetrachlorethan (90 % Reinheit)		
Spezies:	Maus , B6C3F1, je 50 ♂, ♀ exponierte Tiere, je 20 Kontrolltiere		
Applikation:	Schlundsonde		
Dosis:	♂ u. ♀: 0, 142, 284 mg/kg KG		
Dauer:	78 Wochen exponiert, 5 Tage/Woche, 12 Wochen nachbeobachtet		
Toxizität:	Wunden am Körper, Alopezie, ♀: hohe Dosis bei 95 % geblähter Bauch (siehe Abschnitt 5.2.2)		
		Dosis [mg/kg KG]	
		0 (Maiskeimöl)	142 284
Überlebende (Ende der Studie)	♂	50 %	50 % 34 % (33 starben in Wo 69–70)
	♀	75 %	74 % 50 %
Tumoren			
Hepatozelluläre Karzinome^{a)}	♂	1/18 (6 %)	13/50* (26 %) 44/49** (90 %)
	♀	0/20	30/48 ^{b)} ** (63 %) 43/47 ^{c)} ** (92 %)

*p ≤ 0,05; **p ≤ 0,01

^{a)}historische Kontrolle: NCI Bioassay Program ♂: 74/612 (12 %), Hazleton-Laboratories ♀: 8/560 (1 %); ^{b)}erster Tumor in 84. Wo; ^{c)}erster Tumor in 52. Wo

6 Bewertung

Der empfindlichste Endpunkt ist die toxische Wirkung auf die Leber beim Menschen und beim Tier.

MAK-Wert. Die vorliegenden Daten nach inhalativer Exposition am Arbeitsplatz werden aufgrund einer fehlenden Kontrollgruppe und der eingeschränkten Dokumentation nicht für die Ableitung des MAK-Wertes herangezogen. Die tierexperimentellen Studien mit inhalativer Exposition sind aufgrund mangelhafter Durchführung und Dokumentation ebenfalls nicht belastbar, und die Ergebnisse sind im Vergleich zu den besser durchgeführten oralen Studien mit höheren Dosen nicht plausibel. Nach einer 14-wöchigen Gabe von 1,1,2,2-Tetrachlorethan in Mikrokapseln mit dem Futter an Ratten und Mäuse konnte für die Ratte ein NOAEL von 20 mg/kg KG und Tag abgeleitet werden. Bei der nächst höheren Dosis von 40 mg/kg KG und Tag waren das relative Lebergewicht erhöht, bei männlichen Tieren um etwa 21 %, und die Spermienmotilität reduziert. Für die männliche Maus lässt sich die niedrigste Dosis von 100 mg/kg KG und Tag als NOAEL angeben. Dagegen traten bei der weiblichen Maus bei der niedrigsten Dosis von 80 mg/kg KG erhöhtes relatives Lebergewicht (9 %) und minimale bis leichte Hepatozytenhypertrophie bei 2/10 Tieren auf. Da die Effekte nur bei der weiblichen Maus auftraten und in ihrer Ausprägung sehr gering waren, sprechen sie nicht dagegen, für die Ableitung des MAK-Wertes von dem NOAEL von 20 mg/kg KG und Tag für die Ratte auszugehen.

Zur toxikokinetischen Übertragung dieses NOAEL in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünftägigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7:5), der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die experimentelle orale Resorption von 95 %, das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die experimentell bestimmte 60%ige inhalative Resorption. Ein Absinken des NOAEL bei chronischer Exposition kann nicht ausgeschlossen werden (1:2). Da dieser Wert aus einer tierexperimentellen Untersuchung stammt (1:2) errechnet sich eine entsprechende Konzentration von 19,4 mg/m³ bzw. 2,8 ml/m³. Der MAK-Wert wird nach dem Preferred Value Approach daher auf 2 ml/m³ festgesetzt.

Es liegen nur sehr wenige Informationen zur Reizwirkung vor. Eine zehnminütige Exposition gegen 13 ml/m³ wurde von zwei Probanden ohne Effekte toleriert, die Geruchsschwelle wird mit 3 ml/m³ angegeben. In einer Feldstudie wurden Beschäftigte, die im ersten Jahr gegen 1,1,2,2-Tetrachlorethan-Konzentrationen von 2–248 ml/m³, im zweiten Jahr gegen 1–124 ml/m³ und im dritten Jahr gegen 1–36 ml/m³ exponiert waren, alle zwei Monate untersucht. In Bereichen mit hohen Konzentrationen (k. w. A.) hielten sich die Beschäftigten nur sehr kurze Zeit auf und trugen Atemschutz. Da aber insgesamt keine Reizwirkungen beschrieben wurden, ist zusammen mit dem Ergebnis des Probandenversuchs bei einer Konzentration von 2 ml/m³ keine Reizwirkung zu erwarten.

Spitzenbegrenzung. Wegen der kritischen systemischen Wirkung wird die Zuordnung zu Kurzzeitwert-Kategorie II beibehalten. Da die Halbwertszeit im Blut nicht bekannt ist, wird der Überschreitungsfaktor von 2 beibehalten, der dem Basis-Überschreitungsfaktor bei systemischer Wirkung als kritischem Effekt entspricht. Bei der dabei zulässigen Kurzzeitkonzentration von 4 ml/m³ ist keine sensorische Irritation zu erwarten (siehe oben).

Fruchtschädigende Wirkung. Entwicklungstoxizitätsstudien mit Erfassung der Teratogenität liegen nicht vor. 1,1,2,2-Tetrachlorethan wird daher der Schwangerschaftsgruppe D zugeordnet.

Krebserzeugende Wirkung. Neoplastische Knoten und hepatozelluläre Karzinome treten bei männlichen Osborne-Mendel-Ratten nicht statistisch signifikant erhöht in der höchsten Dosisgruppe von 108 mg 1,1,2,2-Tetrachlorethan/kg KG und Tag auf. Bei männlichen und weiblichen B6C3F1-Mäusen sind die Inzidenzen für hepatozelluläre Karzinome ab 142 mg/kg KG und Tag statistisch signifikant erhöht (NCI 1978). Für die männliche Ratte kann eine Dosis von 62 mg/kg KG ohne kanzerogene Wirkung angegeben werden. Zur toxikokinetischen Übertragung dieses NOAEL in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die experimentell bestimmte orale Resorption (95 %), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen, die experimentell bestimmte inhalative Resorption (60 %) und die Übertragung

der Ergebnisse des Tierversuchs auf den Menschen (1:2). Damit errechnet sich eine Konzentration am Arbeitsplatz von 86 mg/m³ (12 ml/m³; 62 mg/kg KG/4 × 70 kg KG/10 m³ × 95 %/60 %/2).

Für die empfindlichere Maus kann keine Dosis ohne kanzerogene Wirkung angegeben werden. 1,1,2,2-Tetrachlorethan zeigt kein relevantes genotoxisches Potential. In einem Leberfoci-Test an Ratten wirkte die Substanz promovierend, nicht aber initiiierend. Daher steht ein nicht genotoxischer Mechanismus im Vordergrund. Da Lebertumoren bei Ratten und Mäusen auftreten und der Metabolit Dichloressigsäure in Kanzerogenitäts-Kategorie 4 eingestuft ist, wird 1,1,2,2-Tetrachlorethan ebenfalls der Kanzerogenitäts-Kategorie 4 zugeordnet.

Keimzellmutagene Wirkung. Aus den In-vitro-Daten lässt sich kein ausgeprägtes mutagenes oder klastogenes Potential von 1,1,2,2-Tetrachlorethan erkennen. In vivo werden bei *Drosophila melanogaster* keine mitotischen Rekombinationen und geschlechtsgebundene rezessive Letalmutationen beobachtet. In Säugetieren führt 1,1,2,2-Tetrachlorethan nicht zu einem Anstieg von UDS in der Leber von Mäusen. Hohe, toxisch wirkende Dosen induzieren nach 14-wöchiger oraler Behandlung bei männlichen Mäusen statistisch signifikant Mikronuklei in den peripheren Erythrozyten, bei weiblichen Mäusen ebenfalls, jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen. Ein Dominant-Letal-Test mit männlichen Ratten nach fünftägiger inhalativer Exposition zeigt keine klastogene Wirkung von 1,1,2,2-Tetrachlorethan in Keimzellen. Aus den In-vivo-Daten ist allenfalls von einer gering ausgeprägten klastogenen Wirkung von 1,1,2,2-Tetrachlorethan auszugehen. Studien zur mutagenen Wirkung in vivo fehlen. Es erfolgt daher keine Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene.

Hautresorption. Die experimentellen Ergebnisse von Tsuruta (1975) für unverdünntes 1,1,2,2-Tetrachlorethan weisen ebenso wie die Abschätzung über das Modell von Fiserova-Bergerova et al. (1990) für eine gesättigte wässrige Lösung auf eine Gesamtaufnahme von 967–1240 mg unter Standardbedingungen hin. Die Modellierung mittels IH SkinPerm liefert für eine gesättigte wässrige Lösung eine Gesamtaufnahme von 58 mg (Abschnitt 3.1.1). Bei Exposition in Höhe des MAK-Werts beträgt die inhalative Aufnahme (Atemvolumen 10 m³, Resorption 60 %) etwa 84 mg. Demnach kann die dermale Aufnahme deutlich zur Gesamtbelastung beitragen. 1,1,2,2-Tetrachlorethan bleibt daher mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Zur sensibilisierenden Wirkung liegen weiterhin keine Befunde beim Menschen und keine Ergebnisse aus experimentellen Untersuchungen am Tier oder aus In-vitro-Untersuchungen vor. 1,1,2,2-Tetrachlorethan wird daher weiterhin weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

Literatur

- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2008) Toxicological profile for 1,1,2,2-tetrachloroethane. ATSDR, Atlanta, GA. <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp93.pdf>, abgerufen am 02 Mai 2019
- Brem H, Stein AB, Rosenkranz HS (1974) The mutagenicity and DNA-modifying effect of haloalkanes. *Cancer Res* 34: 2576–2579. <https://cancerres.aacrjournals.org/content/34/10/2576.full-text.pdf>, abgerufen am 27 Sep 2018
- Callen DF, Wolf CR, Philpot RM (1980) Cytochrome P-450 mediated genetic activity and cytotoxicity of seven halogenated aliphatic hydrocarbons in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res* 77: 55–63. DOI: [10.1016/0165-1218\(80\)90120-2](https://doi.org/10.1016/0165-1218(80)90120-2)
- Colacci A, Grilli S, Lattanzi G, Prodi G, Paola Turina M, Cantelli Forti G, Mazzullo M (1987) The covalent binding of 1,1,2,2-tetrachloroethane to macromolecules of rat and mouse organs. *Teratog Carcinog Mutagen* 7: 465–474. DOI: [10.1002/tcm.1770070504](https://doi.org/10.1002/tcm.1770070504)
- Colacci A, Perocco P, Bartoli S, Da Via C, Silingardi P, Vaccari M, Grilli S (1992) Initiating activity of 1,1,2,2-tetrachloroethane in two-stage BALB/c 3T3 cell transformation. *Cancer Lett* 64: 145–153. DOI: [10.1016/0304-3835\(92\)90075-7](https://doi.org/10.1016/0304-3835(92)90075-7)
- Cottalasso D, Bellocchio A, Domenicotti C, Dapino D, Pronzato MA, Nanni G (1998) 1,1,2,2-Tetrachloroethane-induced early decrease of dolichol levels in rat liver microsomes and Golgi apparatus. *J Toxicol Environ Health A* 54: 133–144. DOI: [10.1080/009841098158962](https://doi.org/10.1080/009841098158962)
- Crebelli R, Benigni R, Franekic J, Conti G, Conti L, Carere A (1988) Induction of chromosome malsegregation by halogenated organic solvents in *Aspergillus nidulans*: unspecific or specific mechanism? *Mutat Res* 201: 401–411. DOI: [10.1016/0027-5107\(88\)90027-9](https://doi.org/10.1016/0027-5107(88)90027-9)
- DeMarini DM, Brooks HG (1992) Induction of prophage lambda by chlorinated organics: detection of some single-species/single-site carcinogens. *Environ Mol Mutagen* 19: 98–111. DOI: [10.1002/em.2850190204](https://doi.org/10.1002/em.2850190204)
- EFSA (European Food Safety Authority) (2012) Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. *EFSA J* 10: 2579. DOI: [10.2903/j.efsa.2012.2579](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2579)

- The MAK Collection for Occupational Health and Safety 2020, Vol 5, No 2*

- Nestmann ER, Lee EG-H, Matula TI, Douglas GR, Mueller JC (1980) Mutagenicity of constituents identified in pulp and paper mill effluents using the Salmonella/mammalian-microsome assay. *Mutat Res* 79: 203–212. DOI: [10.1016/0165-1218\(80\)90067-1](https://doi.org/10.1016/0165-1218(80)90067-1)
- NLM (National Library of Medicine) (2019) 1,1,2,2-Tetrachloroethane. ChemIDplus Data Bank. <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/79-34-5>, abgerufen am 26 Mrz 2019
- NTP (National Toxicology Program) (2004) NTP technical report on the toxicity studies of 1,1,2,2-tetrachloroethane (CAS No. 79-34-5) administered in microcapsules in feed to F344/N rats and B6C3F1 mice. TR 49. NTP, Research Triangle Park, NC. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/st_rpts/tox049.pdf, abgerufen am 02 Mai 2019
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2002) 1,1,2,2-Tetrachloroethane, CAS No. 79-34-5. SIDS Initial Assessment Report. OECD, Paris. <https://hpvchemicals.oecd.org/UI/handler.axd?id=27dc50b4-f7fc-47e0-905c-10d61a673fc0>, abgerufen am 13 Mai 2019
- Paolini M, Sapigni E, Mesirca R, Pedulli GF, Corongiu FP, Dessi MA, Cantelli-Forti G (1992) On the hepatotoxicity of 1,1,2,2-tetrachloroethane. *Toxicology* 73: 101–115. DOI: [10.1016/0300-483x\(92\)90174-d](https://doi.org/10.1016/0300-483x(92)90174-d)
- Roldán-Arjona T, García-Pedrajas MD, Luque-Romero FL, Hera C, Pueyo C (1991) An association between mutagenicity of the Ara test of Salmonella typhimurium and carcinogenicity in rodents for 16 halogenated aliphatic hydrocarbons. *Mutagenesis* 6: 199–205. DOI: [10.1093/mutage/6.3.199](https://doi.org/10.1093/mutage/6.3.199)
- Rosenkranz HS (1977) Mutagenicity of halogenated alkanes and their derivatives. *Environ Health Perspect* 21: 79–84. DOI: [10.1289/ehp.772179](https://doi.org/10.1289/ehp.772179)
- Salmon AG, Jones RB, Mackrodt WC (1981) Microsomal dechlorination of chloroethanes: Structure-reactivity relationships. *Xenobiotica* 11: 723–734. DOI: [10.3109/00498258109045876](https://doi.org/10.3109/00498258109045876)
- Salmon AG, Nash JA, Walklin CM, Freedman RB (1985) Dechlorination of halocarbons by microsomes and vesicular reconstituted cytochrome P-450 systems under reductive conditions. *Br J Ind Med* 42: 305–311. DOI: [10.1136/oem.42.5.305](https://doi.org/10.1136/oem.42.5.305)
- Schmidt P, Binnewies S, Gohlke R, Rothe R (1972) Zur subakuten Wirkung geringer Konzentrationen chlorierter Äthane ohne und mit zusätzlicher Äthanolbelastung auf Ratten. I. Biochemische und toxikometrische Aspekte, insbesondere Befunde bei subakuter und chronischer Einwirkung von 1.1.2.2-Tetrachloräthan. *Int Arch Arbeitsmed* 30: 283–298
- SRI International (1984) Investigations of the species sensitivity and mechanism of carcinogenicity of halogenated hydrocarbons, final report. NTIS/OTS0509408, DocID: 40-8424225. NTIS, Alexandria, VA. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0509408.xhtml>, abgerufen am 10 Aug 2018
- Story DL, Meierhenry EF, Tyson CA, Milman HA (1986) Differences in rat liver enzyme-altered foci produced by chlorinated aliphatics and phenobarbital. *Toxicol Ind Health* 2: 351–362. DOI: [10.1177/074823378600200402](https://doi.org/10.1177/074823378600200402)
- Theiss JC, Stoner GD, Shimkin MB, Weisburger EK (1977) Test for carcinogenicity of organic contaminants of United States drinking waters by pulmonary tumor response in strain A mice. *Cancer Res* 37(8 Pt 1): 2717–2720
- Thompson JA, Ho B, Mastovich SL (1984) Reductive metabolism of 1,1,1,2-tetrachloroethane and related chloroethanes by rat liver microsomes. *Chem Biol Interact* 51: 321–333. DOI: [10.1016/0009-2797\(84\)90157-1](https://doi.org/10.1016/0009-2797(84)90157-1)
- Tibaldi R, ten Berge W, Drolet D (2014) Dermal absorption of chemicals: estimation by IH SkinPerm. *J Occup Environ Hyg* 11: 19–31. DOI: [10.1080/15459624.2013.831983](https://doi.org/10.1080/15459624.2013.831983)
- Tomasi A, Albano E, Bini A, Botti B, Slater TF, Vannini V (1984) Free radical intermediates under hypoxic conditions in the metabolism of halogenated carcinogens. *Toxicol Pathol* 12: 240–246. DOI: [10.1177/019262338401200306](https://doi.org/10.1177/019262338401200306)
- Tsuruta H (1975) Percutaneous absorption of organic solvents. Comparative study in the in vivo percutaneous absorptions of chlorinated solvents in mice. *Ind Health* 13: 227–236
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2010) Toxicological review of 1,1,2,2-tetrachloroethane (CAS No. 79-34-5) in support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS), September 2010. US EPA, Washington, DC. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0193tr.pdf, abgerufen am 14 Aug 2018
- Vogel EW, Nivard MJM (1993) Performance of 181 chemicals in a Drosophila assay predominantly monitoring interchromosomal mitotic recombination. *Mutagenesis* 8: 57–81. DOI: [10.1093/mutage/8.1.57](https://doi.org/10.1093/mutage/8.1.57)
- Williams GM, Mori H, McQueen A (1989) Structure-activity relationships in the rat hepatocyte DNA-repair test for 300 chemicals. *Mutat Res* 221: 263–286. DOI: [10.1016/0165-1110\(89\)90039-0](https://doi.org/10.1016/0165-1110(89)90039-0)
- Woodruff RC, Mason JM, Valencia R, Zimmering S (1985) Chemical mutagenesis testing in Drosophila. V. Results of 53 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ Mutagen* 7: 677–702. DOI: [10.1002/em.2860070507](https://doi.org/10.1002/em.2860070507)
- Yllner S (1971) Metabolism of 1,1,2,2-tetrachloroethane-¹⁴C in the mouse. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 29: 499–512. DOI: [10.1111/j.1600-0773.1971.tb00624.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1971.tb00624.x)
- Zheng RD, Qu Y, Wu WP, Meng JR, Chen J, Xu MY, Lu LG (2012) Changes of serum biochemical parameters and liver pathology in 18 patients with 1,1,2,2-tetrachloroethane-induced hepatotoxicity. *J Dig Dis* 13: 321–326. DOI: [10.1111/j.1751-2980.2012.00590.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-2980.2012.00590.x)